

19日本国特許庁
公開特許公報

ル特許出願公開
昭53-12827

51Int. Cl.	識別記号	52日本分類	序内整理番号	43公開 昭和53年(1978)2月4日
C 07 C 93/06		16 C 412	7248-43	
A 61 K 31/135	ABS	16 C 45	7329-43	発明の数 2
	ABU	16 C 64	7330-43	審査請求 未請求
A 61 K 31/19	ABS	16 C 65	7731-43	
	ABU	16 D 1	6532-44	(全33頁)
A 61 K 31/215	ABS	16 D 21	6532-44	
	ABU	16 E 331	7242-44	
A 61 K 31/275	ABS	16 E 38	6804-44 ※	

54新規な1-アリアルオキシ-2-ヒドロキシ-
3-アミノプロパン化合物およびそれらの製
法

20特 願 昭52-60004

22出 願 昭52(1977)5月25日

優先権主張 541976年5月25日54西ドイツ国
54P2623314.7

54発 明 者 ヴェルナー・フリツチュ

ドイツ連邦共和国パットゾーデ
ンアムタウヌス・フックスホー
ル1番

54出 願 人 ヘキスト・アクチーエンゲゼル
シャフト

ドイツ連邦共和国フランクフル
ト・アム・マイン(番地なし)

54代 理 人 弁理士 山下白

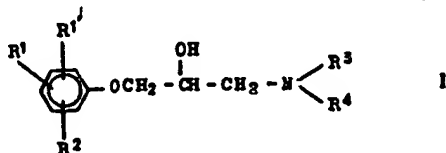
最終頁に続く

明 細 書

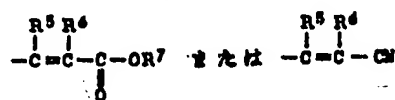
1 発明の名称 新規な1-アリアルオキシ-2-
-ヒドロキシ-3-アミノプロ
パン化合物およびそれらの製法

2 特許請求の範囲

1) 式 I

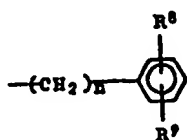


〔式中 R¹ および R^{1'} は同じであるかまたは異
なっており、これらは水素を挟むかあるい
は1~4個の炭素原子を有するアルキルまた
はアルコキシ基、アリル基、ハロゲン原子ま
たはニトロ基を挟むし、R² は式



(式中 R⁵ は水素、C₁~C₃ アルキル基、置換さ
れていないかまたは低級アルキルあるいは低
級アルコキシにより置換されているアリアル
基またはアリアル低級アルキル基を挟むし、
R⁶ は水素を挟むかあるいは1~8個の炭素
原子を有するアルキル基を挟むしそして R⁷ は
水素、低級アルキル基またはアリアル低級ア
ルキル基を挟むか)で挟まれるアクリル酸
基またはアクリル酸エトリル基を挟むし、R³
および R⁴ は窒素原子と一緒になつて場合によ
り C₁~C₄ アルキルにより置換された5員ない
し7員の複素環(この環中炭素原子は酸素原
子、硫黄原子またはさらに別の窒素原子によ
り置換されていてもよい)を挟むし且つ後者
は(R⁴)それぞれ1~5個の炭素原子を有す
るアルキル、アルコキシ、オキシアルキル、
アリルまたはカルボアルコキシ基、ビリジル

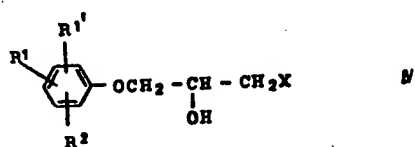
基またはフェニル基（それ自体は1個またはそれ以上水素基、ハロゲンあるいは1～4個の炭素原子を有するアルキル基またはアルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよく、そしてあるいはR³は水素を被わしそしてR⁴は直鎖状または分枝鎖状の1～8個の炭素原子を有するアルキルまたはオキシアルキル基、直鎖状または分枝鎖状の2～6個の炭素原子を有する不飽和脂肪族炭化水素基、3～6個の炭素原子を有する環状脂肪族炭化水素基あるいは式



（式中nは1～3の数であり、R⁸およびR⁹は同一または異なっており、これらは水素、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ基また

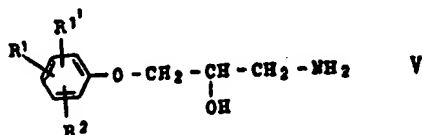
- 3 -

(b) 式N



（式中R¹、R³およびR²は式Iにおける定義を有しそしてXはハロゲン原子、硫酸基またはスルホン酸基を表わす）で表わされる化合物を一般式Nで表わされるアミンと反応させるか、または

(c) 式V



（式中R¹、R³およびR²は式Iにおける定義を有する）で表わされる化合物を式M

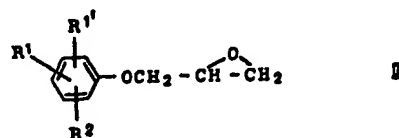


- 5 -

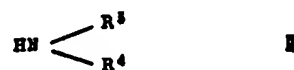
特開 昭53-12827 ②

はベンジルオキシ基を表わすかあるいはR⁸とR⁹が一緒になつてビスベンチレン-ジオキシ基を表わす）で表わされるフェニル-アルキレン基またはフェニル-アルキリデン基を表わす）で表わされる化合物およびまたこれらの生理学的に許容しうる酸付加塩。

2) (b) 式I



（式中R¹、R³およびR²は式Iにおける定義を有する）で表わされる化合物を式II

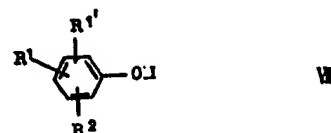


（式中R³およびR⁴は式Iにおける定義を有する）で表わされるアミンと反応させるか、または

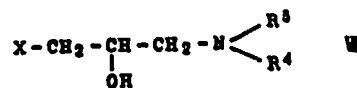
- 4 -

（式中R⁴は式Iにおける定義を有しそしてXは式Nにおける定義を有する）で表わされる化合物と反応させるか、または

(a) 式VI



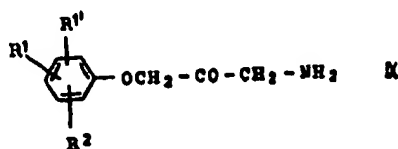
（式中R¹、R³およびR²は式Iにおける定義を有する）で表わされるフェニルを式III



（式中R³およびR⁴は式Iにおける定義を有しそしてXは式Nにおける定義を有する）で表わされる化合物と酸結合剤の存在下で反応させるか、または

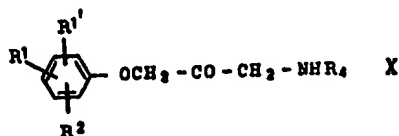
(a) 式Vまたは式R

- 6 -



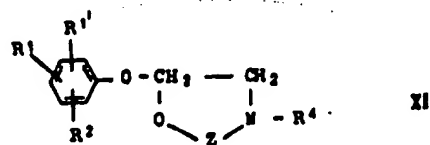
(式中 R^1 、 $R^{1'}$ および R^2 は式 I における定数を有する) で表わされる化合物を適當なケトンと反応させ、ついで融合生成物を還元するか、または

(c) 式 X



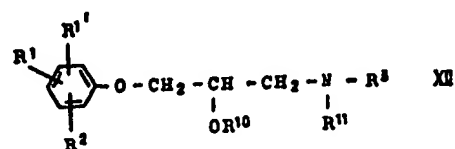
(式中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 および R^4 は式 I における定数を有する) で表わされる化合物を還元するか、または

(d) 式 XI



(式中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 および R^4 は式 I における定数を有し、Z はカルボニル基または場合によりフェニル基または 1 個あるいは 2 個の低級アルキル基により置換されたメチレン基を表わす) で表わされる化合物を加水分解するか、または

(e) 式 XII



(式中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 および R^3 は式 I における定数を有し、 R^{10} は水素、低級アルキル基またはベ

- 7 -

ンジル基を表わし、 R^{11} は水素またはベンジル基を表わすが、しかし R^{10} と R^{11} は両方とも同時に水素を表わすことはできない) で表わされる化合物においてベンジル基を貴金属の存在下に接触水素添加により分裂させ、ついで/またはアルキル基を加水分解し、

ついで (a) から (e) の方法にしたがつて得られた化合物を場合により生理学的に許容しうる添加塩に変換する

ことを特徴とする式 I で表わされる化合物の製法。

3) 上記第 1 項に記載の式 I で表わされる化合物を場合により通常の製薬上の担体および/または安定剤を使用して治療に適當な形態とすることを特徴とする医薬調剤の調製法。

4) 上記第 1 項に記載の式 I で表わされる化合物を含有するかまたはかかる化合物からなる

- 9 -

- 8 -

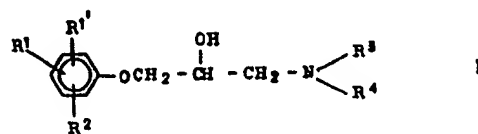
ことを特徴とする医薬。

5) 医薬におけるかまたは医薬としての上記第

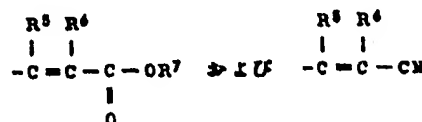
1 項に記載の式 I で表わされる化合物の使用。

本発明の詳細な説明

本発明は式 I



(式中、 R^1 および $R^{1'}$ は同じかまたは異なっており、これらは水素を表わすかあるいは 1~4 個の炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシ基、アリル基、ヘロゲン原子またはニトロ基を表わし、 R^2 はそれぞれ式



(式中 R^5 は水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、置換され

- 10 -

ていないかまたは低級アルキルあるいは低級アルコキシにより置換されているアリールまたはアリール低級アルキル基を被わし、 R^4 は水素を被わすかあるいは1~8個の炭素原子を有するアルキル基を被わしそして R^7 は水素、低級アルキル基またはアリール低級アルキル基を被わす)を有するアクリル酸基またはアクリル酸ニトリル基を被わし、 R^3 および R^4 は炭素原子と一緒になつて場合により $C_1 \sim C_4$ アルキルにより置換された5員ないし7員環の複素環(この環中炭素原子は酸素原子、硫黄原子またはさらに別の炭素原子により置換されてよい)を被わしそして後者はそれぞれ1~5個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、オキシアルキル、アリールまたはカルボアルコキシの残基、ビリジル基またはフェニル基(それ自体は1個またはそれ以上水酸基、ハロゲンあるいは1~4個の炭素

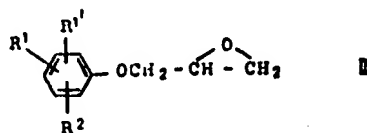
-11-

ニル-アルカリゲン基を被わす)で被わされる新規な塩基置換フェノールエーテル類およびまたこれらの生理学的に許容し得る酸付加塩に関する。

本発明は式Iで表わされるラセミ混合物および個々の光学活性異性体の両方を包含する。

また本発明は

(a) 式II



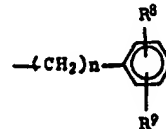
(式中 R^1 、 $R^{1'}$ および R^2 は式Iにおける定義を有する)で表わされる化合物を式III



(式中 R^3 および R^4 は式Iにおける定義を有する)

-13-

原子を有するアルキルまたはアルコキシ基により置換されてよい)により置換されていてもよく、あるいは R^3 は水素を被わしそして R^4 は直鎖状または分枝鎖状の1~8個の炭素原子を有するアルキルまたはオキシアルキル基、直鎖状または分枝鎖状の2~6個の炭素原子を有する不飽和脂肪族炭化水素基、3~6個の炭素原子を有する環状脂肪族炭化水素基あるいは式

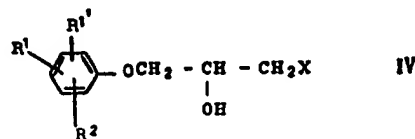


(式中 n は1~3の数であり、 R^8 および R^9 は同一かまたは異なっており、これらは水素、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ基またはベンジルオキシ基を被わすかあるいは R^8 と R^9 が一緒になつてビスメチレン-ジオキシ基を被わす)で被わされるフェニル-アルキレンまたはフェ

-12-

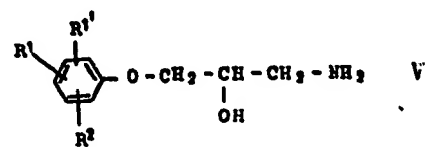
で表わされるアミンと反応させるか、または

(b) 式IV



(式中 R^1 、 $R^{1'}$ および R^2 は式Iにおける定義を有しそして X はハロゲン原子、硫黄基またはスルホン酸基を被わす)で表わされる化合物を一般式Vで表わされるアミンと反応させるか、または

(c) 式V



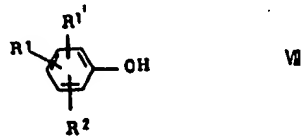
(式中 R^1 、 $R^{1'}$ および R^2 は式Iにおける定義を有する)で表わされる化合物を式VI

-14-

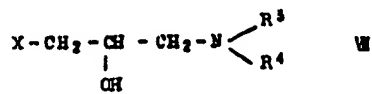


(式中 R^4 は式 I における定義を有しそして X は式 IV における定義を有する) で表わされる化合物と反応させるか、または

(a) 式 VII

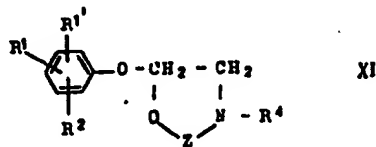


(式中 R^1 , $R^{1'}$ および R^2 は式 I における定義を有する) で表わされるフェノールを式 III



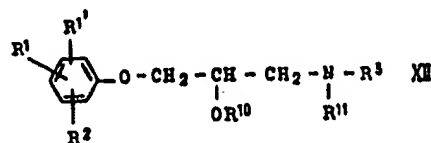
(式中 R^3 および R^4 は式 I における定義を有しそして X は式 IV における定義を有する) で表わされる化合物と酸結合剤の存在下で反応させるか、または

- 18 -



(式中 R^1 , $R^{1'}$, R^2 および R^4 は式 I における定義を有しそして Z はカルボニル基または場合によりフェニル基または 1 個あるいは 2 個の低級アルキル基により置換されたメチレン基を表わす) で表わされる化合物を加水分解するか、または

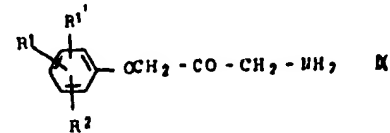
(a) 式 XII



(式中 R^1 , $R^{1'}$, R^2 および R^3 は式 I における定義を有し、 R^{10} は水素、低級アルキル基またはベンジル基を表わしそして R^{11} は水素またはベンジル基を表わすが、しかし R^{10} と R^{11} は両方とも同時に

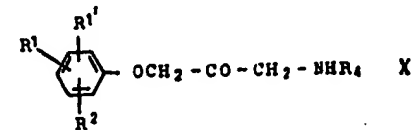
- 17 -

(a) 式 V または式 IX



(式中 R^1 , $R^{1'}$ および R^2 は式 I における定義を有する) で表わされる化合物を適当なケトンと反応させそしてついで縮合生成物を還元するか、または

(b) 式 X



(式中 R^1 , $R^{1'}$, R^2 および R^4 は式 I における定義を有する) で表わされる化合物を還元するか、または

(c) 式 XI

- 16 -

水素を表わすこととはできない) で表わされる化合物においてベンジル基を貴金属の存在下に接触水素添加により分裂させそして/またはアシル基を加水分解させ、

ついで(a)から(c)の方法にしたがつて得られた化合物を場合により生理学的に許容し得る置換塩に変換する

ことを特徴とする式 I で表わされる化合物の製法に関する。

前述の置換基のうち以下のものがより好ましい。

R^4 ($R^3 = H$ の場合) に関しては次のとおりである。1~5 個の炭素原子を有するアルキル基、アルコキシ基またはオキシアルキル基特にたとえばイソプロピル基または第 3 級ブチル基のような分枝鎖状基、さらにまた 2~4 個の炭素原子を有する分枝鎖状でない不飽和脂肪族炭化水

- 18 -

また特にアリル基、4個または5個の炭素原子を有する環状脂肪族炭化水素基特にシクロペンチル基およびまたジアルコキシフェニルエチリデン基特に5',4'-ジメトキシフェニルエチリデン基または1-メチル-2-3',4'-ジメトキシフェニルエチリデン基。

R³とR⁴が炭素原子と一緒になつて複素環を形成する場合、環系としては5員環または6員環のたとへばピロリジン、ピペリジンおよびモルホリンが好ましく、これらは1個または2個の低級アルキル基によりあるいはピリジル基により置換されていてもよい。特に好ましいのはピペラジン環であり、これは第2炭素原子において1~4個の炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、オキシアルキルまたはアシル基、1~5個の炭素原子を有するカルボアルコキシ基、ピリジル基または場合により置換されたフェニル基。

-19-

前記方法(a)法および(b)による反応のために式Ⅲで表わされるアミンとしては以下のものがあげられる。

1 第1級アミンたとえばメチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、イソブチルアミン、第2級ブチルアミン、第3級ブチルアミン、1-メチルプロピルアミン、2-アミノエタノール、2-メトキシエチルアミン、1-メチル-3-ヒドロキシプロピルアミン、アリルアミン、3-ジメチルアミノプロピルアミン、フェニルエチルアミン、3-フェニルプロピルアミン、1-フェニルエチルアミン、1-メチル-2-フェニルエチルアミン、1-メチル-2-(4-メトキシ)-フェニルエチルアミン、1-メチル-2-(3,4-ジメトキシ)-フェニルエチルアミン、3,4-ジメトキシフェニルエチルアミン、3-メトキシ-4-

-21-

特開 昭53-12827の
ル基により置換されていることができる。

R⁵に関しては次のとおりである。水素、1~4個の炭素原子を有する分枝鎖状でないアルキル基特にメチル基、エチル基、およびフェニル基。

R⁶に関しては次のとおりである。水素、1~4個の炭素原子を有するアルキル基。

R⁷に関しては次のとおりである。1~4個の炭素原子を有するアルキル基特にメチル基、エチル基および第3級ブチル基そしてさらにベンジル基。

R¹およびR^{1'}に関しては次のとおりである。水素、1~3個の炭素原子を有するアルキル基またはアルコキシ基、弗素、塩素およびまたニトロ基。

-20-

エトキシフェニルエチルアミン、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチルアミン、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニルエチルアミン、3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニルエチルアミン、3,4-メチレンジオキシフェニルエチルアミン、2,5-ジメトキシフェニルエチルアミン、2,4-ジメトキシフェニルエチルアミン、2,3-ジメトキシフェニルエチルアミン、3,4,5-トリメトキシフェニルエチルアミン、2-メトキシフェニルエチルアミン、3-メトキシフェニルエチルアミン、4-メトキシフェニルエチルアミン、3,4-ジメトキシフェニルメチルアミン、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミン、1-メチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミン、3,4-ジメチルフェニルエチルアミン、4-クロロフェニルエチルアミン、3,4-ジクロ

-22-

ロフェニルエチルアミン、4-ヒドロキシフェニルエチルアミン、ヘプタミノール (heptaminol)、シクロプロピルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、2-アダマンチルアミン。イソプロピルアミンおよび第3級ブチルアミンおよびまたホモペラトリルアミンを使用するのが特に有利であるということが見出された。

2. 5ないし6炭数の環状第2級アミンたとえばフェニルピペラジン、N-2'-メチルフェニルピペラジン、N-3'-メチルフェニルピペラジン、N-4'-メチルフェニルピペラジン、N-2'-メトキシフェニルピペラジン、N-3'-メトキシフェニルピペラジン、N-4'-メトキシフェニルピペラジン、N-2'-クロロフェニルピペラジン、N-3'-クロロフェニルピペラジン、N-4'-クロロフェニルピペラジン、N-2'-ピリジルピペラジン、N-3'-ピリジル

- 83 -

のようなエーテルまたはカルボン酸アミド特にジメチルホルムアミドの存在下で2成分を反応させることにより行なわれる。より好ましい方法においてはアルコール中に溶解された2成分を高められた温度で互いに反応させてもよい。反応温度としては室温から溶媒の沸点までの温度が考えられる。

方法(a)で出発物質として使用される式Ⅱで表わされるグリシジルエーテルは本発明者等のドイツ特許出願第P 26 23 313.6号にしたがつて得られる。

方法(b)では式Ⅲで表わされる α -ハロゲン- β -ヒドロキシ-プロピルエーテルが、出発物質として使用される。 α -位にハロゲン原子好ましくは塩素または臭素の代わりに対応する酸のエステルまたはスルホン酸のエステルを使用してもよい。

- 84 -

ピペラジン、N-4'-ピリジルピペラジン、N-2'-ヒドロキシフェニルピペラジン、N-3'-ヒドロキシフェニルピペラジン、N-4'-ヒドロキシフェニルピペラジン、N-オキシエチルピペラジン、N-メチルピペラジン、N-エチルピペラジン、N-カルボメトキシピペラジン、N-カルボエトキシピペラジン、N-カルボ-(2-ヒドロキシ-2-メチル)-プロピルピペラジン、2-メチルピペラジン、2,6-ジメチルピペラジン、2,6-ジメチルピペリジン、3- β -ピリジルピペリジン、ピペリジン、モルホリンおよびまたピロリジン。

前記方法(a)によるアミン基の導入は場合により有機溶媒たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール、たとえばベンゼン、トルエンのような芳香族溶媒またはたとえばジオキサン、テトラヒドロフランの

- 84 -

また出発物質は式Ⅱで表わされるエポキシドをハロゲン化水素酸、硫酸またはスルホン酸で分岐させることによつても得ることができる。式Ⅲで表わされるアミンとの反応は通常有機溶媒たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール、たとえばベンゼン、トルエンのような芳香族溶媒またはジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテルあるいはカルボン酸アミド特にジメチルホルムアミドの存在下または不在下で実施される。この反応は室温から溶媒の沸点までの温度で実施されるが、高められた温度で実施する方が好ましい。遊離された酸たとえばハロゲン水素化物を結合させるために、その操作はたとえばトリエチルアミンのような第3級アミン、ピリジンあるいはアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩のような酸

- 85 -

結合剤の存在下で実施されうる。使用されるアミンは過剰たたとえば2倍のモル量で反応のために使用するのが有利である。

方法(4)に関しては式Vで表わされるフェノキシ-2-ヒドロキシ-1-アミノプロパン誘導体が使用される。

また後者は塩の形態でも存在しうる。式VIで表わされる反応性エステルとの反応は方法(4)に記載の反応条件下で実施される。出発物質として使用される式Vで表わされるアミンはたとえば式IIで表わされるエポキシドをアンモニアと反応させることにより得られる。またこれはハロゲン化合物Ⅲからアンモニアとの反応により得ることもできる。

また本発明方法の生成物の製法は(4)に記載の方法にしたがつても実施され、そこでは式VIで表わされる前記フェノールが使用される。また

-27-

な芳香族溶媒あるいはたとえばジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテルあるいはカルボン酸アミド特にジメチルホルムアミドのような溶媒の存在下または不存在下において実施されうる。出発物質として使用される式VIで表わされる化合物はたとえば低沸点において式IIで表わされるアミンをエピクロルヒドリンと反応させることにより得ることができる。

方法(4)においては式Vで表わされるアミンが触媒作用上の活性水素の存在下にR⁴の意味に該当するケトンで水素化される。ケトンとしてはたとえばアセトン、メチルエチルケトン、シクロプロパノンおよびシクロヘキサノンがあげられる。触媒としてはたとえばラネーニッケル、白金またはパラジウムが使用される。一般に操作はたとえばメタノール、エタノールまたはイソプロパノールのような不活性溶媒の存在下で

-28-

このフェノールはそれのアルカリ金属塩たとえばナトリウム塩またはカリウム塩の形態でも使用されうる。式VIで表わされる反応成分としては1-ハロゲン-2-ヒドロキシ-3-アルキルアミノプロパンが使用される。また1,2-ジヒドロキシ-3-アルキルアミノプロパンの酸エステルまたはスルホン酸エステルから出発することも可能である。この反応は酸結合剤たとえばアルカリ金属水酸化物の存在下で実施するのが有利である。アルカリ媒体中使用される1-ハロゲン-2-ヒドロキシ-3-アルキルアミノプロパンは中間的に対応する1,2-エポキシプロパンに変わり、これがフェノールと反応する。反応は通常温度または使用溶媒の沸点までの高められた温度でたとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール、たとえばベンゼンまたはトルエンのよう

-29-

実施される。また最初に式IIで表わされるアミンを前記ケトンと縮合させついで場合によりそれを単離せずに得られたシッフ塩基を前述のように還元することもできる。またアゾメタンの還元はナトリウムボラネート、リチウムアミナートまたは他の鋸金属水素化物およびまたアルミニウムアマルガムを用いて通常の方法でも実施されうる。

方法(4)により式Iにおいて基R⁴が第2の炭素原子により窒素原子に結合している化合物のみが得られる。

また方法(4)は式IXで表わされるアミノケトンを使用することによつても実施されうる。反応は式Vで表わされるアミノプロパノールの場合と同じ方法で実施される。何故ならば1反応段階におけるかまたはアゾメタンを製造しそして場合によりそれを単離した後におけるかいずれ

-30-

かの還元においてケト基はアゾメタン二重結合と共に同時に還元されるからである。出発物質として使用されるアミノケトンの製造はたとえ式Vで表わされるアミノプロパノールの塩和を酸化により実施されうる。

また(4)に記載の方法すなわち式Xで表わされるアミノケトンの還元はすでに(4)に関して記載した方法で接触水素添加することにより実施されうる。またケト基の還元はリチウムアルミニウムまたは他の錫金属水素化物を用いて実施されうるかあるいはアルミニウムイソプロピレートを用いるメーラバイン-ゴンドルフ法により実施されうる。式Xで表わされるケトンの製造はたとえば適当な1-ハロゲン-2-オキシ-3-(フェノキシ)-プロパンを式IIIで表わされるアミンと反応させることにより実施されうる。

-51-

うる。置換原子で置換されていないオキサゾリドンまたはオキサゾリジンは方法(4)に記載のように式VIで表わされる化合物でアルキル化されうる。これらオキサゾリドン誘導体またはオキサゾリジン誘導体の加水分解は酸媒体またはアルカリ媒体中たとえば希塩酸、希硫酸、希水酸化ナトリウムの溶液または希水酸化カリウム溶液を用いて実施されうる。加水分解を促進するためには加熱するのが有利である。また加水分解は水溶性溶媒たとえば低級アルコール中で実施してもよい。また本発明の生成物は式Xにおいて水酸基および/または第2級アミノ基がそれぞれ基 R^{10} または基 R^{11} により保護されている化合物からこれらの保護基を分裂させることにより得ることもできる。保護基としてはたとえばアシル基またはベンジル基があげられる。ベンジル基の分裂はたとえばパラジウムまたは白

-55-

本発明のさらに別の実施は方法(4)による式Xで表わされるオキサゾリドンまたはオキサゾリジンの加水分解である。かかるオキサゾリドン類はたとえ対応する1-アミノ-2-ヒドロキシ-3-(フェノキシ)-プロパンをたとえジエチルカルボネート、クロロ炭酸メチルエステルまたはホスゲンのような炭酸の反応性誘導体と反応させることによりあるいは場合により3-位置で適当に置換されそしてハロゲン化水素酸エステル、酸エステルまたはスルホン酸エステルの形態における5-ヒドロキシメチル-オキサゾリドン-(2)を適当なアルキルフェノラートと反応させることにより得ることができ。適当なオキサゾリジン類はたとえ式Vで表わされる対応する1-アミノ-2-ヒドロキシ-3-フェノキシ-プロパンをアルデヒドまたはケトンと反応させることにより製造され

-52-

金のような貴金属の存在下に接触水素添加により実施される。アシル化合物が使用される場合アシル基としてはたとえばアセチル基またはプロピオニル基のような低級脂肪族アシル基が好ましくそして分裂は酸またはアルカリの水性媒体のいずれかにおいて加水分解により実施される。式Xで表わされる対応するベンジル化合物またはアシル化合物の製造は前述の方法の一つにより実施され、その際対応するアシル化出発物質またはベンジル化出発物質が使用される。式Xにおいて R^2 がアシル基を表わす出発物質を製造しようとする場合にはたとえば式IIIで表わされる化合物をアシル化しついで対応するアシル-化合物を方法(4)により反応させて式Xで表わされる化合物を生成することができる。これは式中 R^{10} がベンジル基を表わす化合物に関しても相当して適用され、そこでは対応するヒドロ

-56-

キシ化合物がアシル化の代りにベンジル化される。式Ⅰにおいて R^{11} がベンジル基を授けず化合物から出発したい場合には第1級アミンの代りに対応するN-ベンジル化合物を(4)、(5)、(6)、(7)または(8)の方法にしたがつて使用することができる。アシル基およびベンジル基が R^{10} および R^{11} として並列的に存在する場合にはこれらの基は記載の方法で次々に分裂され得る。

しは(4)、(5)、(6)または(8)の方法では直接出発物質の製造をさらに次の反応と一緒にすること、すなわち出発物質を別々に単離しないことが有利でありうる。

本発明の生成物は塩基形態またはその塩形態で得ることができそして必要によりこれらは通常の方法たとえば再結晶によりあるいは場合により遊離塩基に変換しついで適当な酸で処理することにより精製される。本発明の生成物は

-35-

してはたとえば(+) - および(-) - 酒石酸、(+) - および(-) - ジベンゾイル酒石酸、(+) - および(-) - ジトルイル酒石酸、(+) - および(-) - マンデル酸、(+) - および(-) - 樟脳酸、(+) - 樟脳 - β - スルホン酸、(+) - α - プロモ樟脳 - α - スルホン酸およびN - (パラ - ニトロベンゾイル) - (+) - グルタミン酸をあげることができる。光学活性塩の製造は水中あるいは水性または無水の有機溶媒中で実施されうる。アルコール類または有機カルボン酸エステル類を使用するのが有利であることがわかつている。

光学活性化合物を製造するには塩基のラセミ体を溶液中好ましくはモル割合において光学活性酸と反応させついで式Ⅰで表わされる化合物の光学活性塩を単離させる。またある場合にはラセミ体から光学活性対掌体の一つを除去するために単に半当量の光学活性酸を使用すること

-36-

所望により生理学的に許容される有機酸または無機酸の塩に変換されうる。

有機酸としてはたとえば酢酸、マロン酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酪氨酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、りんご酸、安息香酸、サリチル酸、オキシエタンスルホン酸、アセツル酸、エチレンジアミンテトラ酢酸、エンボム酸およびまた酸基含有合成樹脂をあげることができる。

無機酸としてはたとえば塩酸または臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、硫酸、りん酸およびアミド - スルホン酸をあげることができる。

式Ⅰで表わされるラセミ体の塩基置換フェノールエーテルの光学活性異性体は後者を光学活性酸でそれらの成分に分解することにより得ることができる。

本発明による光学活性塩の製造のための酸と

-37-

も可能でありしかもまた光学活性酸の過剰量も使用されうる。

光学活性酸の性質により所望の対掌体を直接にあるいは最初の晶出物の母液から得ることができる。その後この光学活性塩基は通常の方法で塩から遊離されついでこの光学活性塩基は前述の生理学的に許容し得る有機酸または無機酸の1つの塩に変換されうる。

式Ⅰで表わされる化合物およびその生理学的に許容しうる鹽付加塩は大での動物試験において価値ある治療上の性質特に β - アドレナリン性、 β_1 - アドレナリン性および/または血圧降下性および/または抗不整脈性を有することが見出され、したがってこれらはたとえば人の医薬において冠状脈管障害の治療または予防、心臓不整脈の治療そして高血圧の治療のために使用され得る。

-38-

特に以下のことが強調され得る。治療上好ましい β_1 受容体遮断作用および β_2 受容体遮断作用の間の分裂（その際 β_2 受容体は遮断されていない）が式 I において R^3 が H である場合 R^4 がフェニル・アルキレン基を挟む化合物により示される。たとえば実施例 15 による生成物は既知の 1-((3,4-ジメトキシフェネチル)-アミノ-3-フリールオキシ-2-プロパノール類たとえば 1-((3,4-ジメトキシフェネチル)-アミノ-3-(メタ-トリルオキシ)-2-プロパノール塩酸塩 (J. Med. Chem. 第 18 巻(1975) 第 148 頁参照) よりも (β_2 -交感神経遮断作用の不存在下において) 実質上強い β_1 -交感神経遮断作用を示す。

本発明の方法の生成物は遊離塩基またはその塩の形態において、場合により通常の製薬用担体物質および（または）安定剤と一緒に混合し

-39-

式 I において R^3 が H でありそして R^4 が分枝鎖状脂肪族炭化水素基または環状脂肪族炭化水素基を挟む化合物が一般的に非常に強い β -受容体遮断作用を特徴とする。

次に本発明を実施例により説明する。

実施例 1 (D,L)-3-[(2-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル)-クロトン酸エトリアル塩酸塩

7.0 g の (D,L)-3-[(2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸エトリアル] を 80 ml のエタノール (98% 濃度) および 15 ml の第3級ブチルアミンとの混合物中において 1 1/2 時間煮沸還流下に加熱する。ついで真空中で濃縮乾固させさらに真空中で数回トルエンで蒸発させる。油状の蒸留残留物（遊離塩基）を 50 ml のエタノール中に溶解し、混合物を濃塩酸の滴加により pH 値 4 に調整しついで

-41-

て錠剤または糖衣錠の形態で経口的にあるいはアンブル中の兩液形態で非経口的に投与される。錠剤用の担体物質としてはたとえばラクトース、澱粉、トラガカントおよび（または）ステアリン酸マグネシウムが考えられる。

注射用では約 2~20 mg の投与量がそして経口用では約 6~150 mg の投与量が考えられる。1 個の錠剤または糖衣錠は約 5~50 mg の有効物質を含有しうる。

β -受容体遮断作用をほんのわずかしき示さないか、または全く示さない治療上同様に望ましい作用持続性を示す有意の血圧降下作用が式 I において R^3 が R^4 および N-原子と一緒になつて複素環たとえば置換されていないかまたは第 2 の N-原子で置換されているピペラジノ基、ピペリジノ基またはモルホリノ基を挟む化合物により示される。

-40-

真空中で蒸発乾固させる。真空中トルエンで数回蒸発させることにより蒸留残留物を乾燥させついで少量のエタノールおよびエーテルそして再びエタノールから再結晶させる。

155~156°C で融解する 7.1 g の (D,L)-3-[(2-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル)-クロトン酸エトリアル塩酸塩] が得られた。

実施例 1a (D,L)-3-[(2-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-4-フルオロフェニル)-クロトン酸エトリアル塩酸塩

50 ml のエタノールおよび 100 ml の第3級ブチルアミン中における 14.0 g の (D,L)-3-[(2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-4-フルオロフェニル)-クロトン酸エトリアル] を 2 時間還流下に蒸気浴上で加熱する。実施例 1

-42-

に記載のように後処理することにより158～159℃で融解する8.6gの(D,L)-3-(2-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-4-フルオロフェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られた。

実施例 1b (D,L)-3-(2-(3-3°,4°-ジメトキシ-フェネチル-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-4-フルオロフェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

15mlのエタノール中における14.0gの(D,L)-3-(2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-4-フルオロフェニル)-クロトン酸ニトリルを20.0gのホモペラトリルアミンと共に遠流下に蒸気浴上で2時間加熱し、実施例6に記載のように後処理しつつ塩酸塩をイソプロパノール/エーテルから再結晶させる。153～155℃で融解する収量11.4gの(D,L)-

-43-

-プロポキシ)-5-フルオロフェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩に交換する。

実施例 1d (D,L)-3-(2-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-5-フルオロフェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

50mlのエタノール中における12.0gの(D,L)-3-(2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-5-フルオロフェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩を100mlの第3級ブチルアミンと共に2時間遠流下で煮沸加熱する。後処理を通常の方法(実施例1)で実施する。粗塩酸塩をイソプロパノール/エーテルおよび再びイソプロパノールから再結晶させる。154～155℃で融解する収量9.7gの(D,L)-3-(2-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-5-フルオロフェニル)-クロトン

-45-

3-(2-(3-3°,4°-ジメトキシ-フェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-4-フルオロフェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 1c (D,L)-3-(2-(3-3°,4°-ジメトキシ-フェネチル-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-5-フルオロフェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

15mlのエタノール中12.0gの(D,L)-3-(2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-5-フルオロフェニル)-クロトン酸ニトリルを実施例16に記載のように12.0gのホモペラトリルアミンと反応させる。最初に得られた融点105～107℃の遊離塩基10.6gを常法(実施例1と同様)で8.8gの145～147℃で融解する(D,L)-3-(2-(3-3°,4°-ジメトキシ-フェネチルアミノ-2-ヒドロキシ

-44-

酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 2 (D,L)-3-(2-(3-モルホリノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

90mlのエタノールと6.1gのモルホリンとの混合物中における15gの(D,L)-3-(2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルを2½時間遠流下で煮沸加熱する。ついで後処理を実施例1に記載のように実施しそして生成物を塩酸塩に交換する。

184.5～185℃で融解する12.9gの(D,L)-3-(2-(3-モルホリノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られた。

実施例 3 (D,L)-3-(2-(3-N-フェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

-46-

90 mlのエタノール中における15 gの(D,L)-3-[2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸ニトリルと11.4 gのN-フェニルピペラジンを1½時間還流下で煮沸する。実施例1に記載のように後処理および塩酸塩への変換を実施する。

177~178℃で融解する14.0 gの(D,L)-3-[2-(3-N-フェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られた。

実施例4 (D,L)-3-[2-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸ニトリル塩酸塩

270 mlのエタノールと60 mlのイソプロピルアミンとの混合物中における27 gの(D,L)-3-[2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸ニトリルを1時間還

-47-

2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られた。

実施例6 (D,L)-3-[2-(3-3',4'-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸ニトリル塩酸塩

100 mlのエタノールと12.7 gのホモベラトリルアミンとの混合物中における19 gの(D,L)-3-[2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸ニトリルを5時間還流下で煮沸する。実施例1に記載のように後処理および塩酸塩への変換を実施する。

164~165℃で融解する10.8 gの(D,L)-3-[2-(3-3',4'-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られた。

-48-

流下で煮沸する。ついで実施例1に記載のように後処理および塩酸塩への変換を実施する。

145~146℃で融解する21.5 gの(D,L)-3-[2-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られた。

実施例5 (D,L)-3-[2-(3-2',6'-ジメチルピペリジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸ニトリル塩酸塩

90 mlのエタノールと8.0 gの2,6-ジメチルピペリジンの混合物中における15 gの(D,L)-3-[2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸ニトリルを13時間還流下で煮沸しついで実施例1に記載のように後処理および塩酸塩への変換を実施する。

157~158℃で融解する12.4 gの(D,L)-3-[2-(3-2',6'-ジメチルピペリジノ-

-48-

遊離塩基を通常の方法(アルカリ性にし、トルエンで抽出し、真空中で濃縮乾燥する)で母液から単離しついでトルエン/ジイソプロピルエーテルから再結晶させて88~89℃で融解する12 gの所望生成物を得た。

実施例6a (D,L)-3-[2-(3-3',4'-ジメトキシ-フェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-4-メトキシ-フェニル]-クロトン酸ニトリル塩酸塩

7.0 gのホモベラトリルアミンと7.0 mlのエタノールとの混合物中における7.0 gの(D,L)-3-[2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-4-メトキシフェニル]-クロトン酸ニトリルを1時間蒸気浴上で(還流しながら)加熱する。反応混合物を注意深く濃塩酸で3.5のpH値に調整し、1 Lの水中に撹拌しついでトルエン/酢酸エテルで3回抽出する。ついで水性相

-49-

を炭酸水素ナトリウムで8~8.5のpH値に調整しそして再びトルエンで抽出する。塩基抽出物を乾燥させ、固転させ、そして粗塩基を実施例1に記載の方法で塩酸塩に変換する。

169~170℃で融解する8.4gの(D,L)-3-(2-(3-3°,4°-ジメトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-4-メトキシ-フェニル}-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られた。

実施例7 (D,L)-3-(2-(3-N-(2°)-ピリジノ-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

70mlのエタノールと6gのN-(2-ピリジノ)-ビペラジノとの混合物中における7gの(D,L)-3-(2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルを

-82-

吸引ろ過する。フィルター残留物を十分量のクロロホルム中に溶解し、これに塩酸/クロロホルムの飽和溶液を攪拌しながら反応物が酸性になるまで少しずつ加える。しばらくしてから塩酸塩を澄明溶液から分離させる。

吸引ろ過し、少量のクロロホルム/アセトンで洗浄しついで乾燥させて151℃で融解する9gの(D,L)-3-(2-(3-N-(4-アセチルフェニル)-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例9 (D,L)-3-(2-(3-N-(2-メトキシフェニル)-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

60mlのエタノール中における5.5gのN-(2-メトキシフェニル)-ビペラジノの溶液

-83-

3時間還流下で煮沸する。実施例1に記載のように後処理しついでトリ塩酸塩に変換する。

121℃で融解する5.1gの(D,L)-3-(2-(3-N-(2°)-ピリジノ-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルトリ塩酸塩が得られる。

実施例8 (D,L)-3-(2-(3-N-(4-アセチルフェニル)-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

70mlのエタノール中における6.8gのN-(4-ビペラジノ)-アセチルフェニルの溶液中で7gの(D,L)-3-(2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルを3時間還流下で煮沸する。ついで真空中で蒸発乾固させる。数時間後油状の蒸留残留物を品出させる。少量のエーテルで磨砕しついで

-82-

中で6gの(D,L)-3-(2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルを3時間還流下で煮沸する。ついで真空中において蒸発乾固し、残留物をクロロホルム中に溶解し、その溶液を塩酸/クロロホルムで酸性にする。ついで真空中において固転乾固させそして少量のエーテルで磨砕することにより品出させる。吸引ろ過しそして乾燥させることにより171℃で融解する10.5gの(D,L)-3-(2-(3-N-(2-メトキシフェニル)-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例10 (D,L)-3-(2-(3-N-(2-メチルフェニル)-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

-84-

6.5gのN-(オルト-トリル)-ピペラジ
ンと70mlのエタノールとの混合物中で7gの
(D,L)-3-(2-(2,3-オキシド-プロボ
キシ)-フェニル)-クロトン酸エトリルを実施
例9に記載のように反応させついで後処理する。

138℃で融解する10gの(D,L)-3-(
2-(3-N-(2-メチルフェニル)-ピペ
ラジノ-2-ヒドロキシ-プロボキシ)-フェ
ニル)-クロトン酸ニトリルジ塩酸塩が得られ
る。

実施例11 (D,L)-3-(2-(3-N-(メチル
ピペラジノ)-2-ヒドロキシ-プロボ
キシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリ
ルジ塩酸塩

実施例9に記載のように7gの(D,L)-3-(
2-(2,3-オキシド-プロボキシ)-フェ
ニル)-クロトン酸ニトリルを60mlの無水エ

-55-

実施例9に記載のように7gの(D,L)-3-(
2-(2,3-オキシド-プロボキシ)-フェ
ニル)-クロトン酸ニトリルを70mlの無水エ
タノール中において4.7gのN-(2-ヒドロ
キシエチル)-ピペラジンと反応させついで後
処理する。

146℃で融解する8.5gの(D,L)-3-(
2-(3-N-(2-ヒドロキシエチル)-ピ
ペラジノ-2-ヒドロキシ-プロボキシ)-フ
エニル)-クロトン酸ニトリルジ塩酸塩が得ら
れる。

実施例12a (D,L)-3-(4-(3-第3級ブ
チルアミノ-2-ヒドロキシ-プロボキ
シ)-フェニル)-クロトン酸ニトリ
ル塩酸塩

実施例1に記載のように40mlのエタノール
中における6.0gの(D,L)-3-(4-(2,3

-56-

タノール中において3gのN-メチルピペラジ
ンと反応させついで後処理する。粗ジ塩酸塩を
50mlの水中に溶解しついで3gの活性炭上で
濾過する。最後に溶液を高真空下で濃縮乾固さ
せる。生成するフォームをエーテルで研砕し、
吸引濾過しついで乾燥させる。

4.9gの非常に吸湿性の(D,L)-3-(2-(
3-N-(メチルピペラジノ)-2-ヒドロ
キシ-プロボキシ)-フェニル)-クロトン酸
ニトリルジ塩酸塩が得られる。

この化合物はIRにおいて 2203cm^{-1} 、 1590cm^{-1} 、
 1435cm^{-1} 、 1255cm^{-1} および 745cm^{-1} における特徴
のある帯を示す。

実施例12 (D,L)-3-(2-(3-N-(2-ヒ
ドロキシエチル)-ピペラジノ-2-ヒ
ドロキシ-プロボキシ)-フェニル)-
クロトン酸ニトリルジ塩酸塩

-56-

-オキシド-プロボキシ)-フェニル)-クロ
トン酸ニトリルを40mlの第3級ブチルアミン
と反応させついで後処理する。

186~187℃で融解する収量6.0gの(D,L)-3-(
4-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロ
キシ-プロボキシ)-フェニル)-クロ
トン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例12b (D,L)-3-(2-メトキシ-4-(
3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロ
キシ-プロボキシ)-フェニル)-ク
ロトン酸ニトリル塩酸塩

実施例1に記載のように3.4gの(D,L)-3-(
2-メトキシ-4-(2,3-オキシド-プ
ロボキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル
を20mlのエタノールおよび40mlの第3級ブ
チルアミンと共に2時間還流下で煮沸しついで
後処理する。

-57-

145~146℃で融解する収量4.0gの〔D,L〕-3-〔2-メトキシ-4-〔3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 120 〔D,L〕-3-〔2-〔3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-4-メトキシ-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩

20mlのエタノール中に溶解した5.0gの〔D,L〕-3-〔2-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-4-メトキシフェニル〕-クロトン酸ニトリルを50mlの第3級ブチルアミンの添加後3時間逆流下で煮沸加熱しついで実施例1に記載のように後処理する。

144~145℃で融解する収量4.3gの〔D,L〕-3-〔2-〔3-第3級ブチルアミノ-

-59-

がらpH値が4.5になるまで滴加する。しばらくして塩酸塩が沈殿する。これを吸引ろ過しついで乾燥させる。158~160℃で融解する13.9gの粗塩酸塩が得られる。

多量のエタノールから1回再結晶させることにより160~161℃で融解する13.3gの〔D,L〕-3-〔4-〔3-N-フェニルピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 14 〔D,L〕-3-〔4-〔3-モルホリノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩

100mlのエタノール中における6.1gのモルホリンの溶液中で15.0gの〔D,L〕-3-〔4-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリルを4½時間80℃で加熱する。混合物を室温でさらに12時間放置

-61-

2-ヒドロキシ-プロポキシ)-4-メトキシ-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 13 〔D,L〕-3-〔4-〔3-N-フェニルピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕クロトン酸ニトリル塩酸塩

60mlのエタノール中における8.1gのフェニルピペラジンの溶液中で10.75gの〔D,L〕-3-〔4-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリルを3時間逆流下で煮沸する。ついで反応混合物を氷で冷却しそして短時間放置後分離する結晶を吸引ろ過しついで少量のエタノールから再結晶させる。

133~134℃で融解する12.9gの遊離塩基が得られる。この塩基を室温でほぼ分量のアセトン中に溶解しついで濃塩酸を攪拌しな

-60-

する。ついで混合物を真空中で濃縮乾燥させそしてトルエンで3回蒸発させる。蒸留残留物を少量のトルエン中に溶解しついでジイソプロピルエステルの添加により晶出させる。吸引ろ過および乾燥により7.9~8.0℃で融解する18.0gの遊離塩基が得られる。ついで実施例1に記載のように塩酸塩への変換を行なう。

121~122℃で融解する16.4gの〔D,L〕-3-〔4-〔3-モルホリノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 15 〔D,L〕-3-〔4-〔3-2°,6°-ジメチルピペリジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩

100mlのエタノール中における8.0gの2,6-ジメチルピペリジンの溶液中で15gの〔D,L〕

-62-

- 3 - [4 - (2,3 - オキシド - プロポキシ)
- フェニル) - クロトン酸ニトリルを6 1/2 時間
逆流下で煮沸する。ついで混合物を真空中で蒸
発乾固させそして蒸留残留物を80 ml のトルエ
ン中に溶解する。300 ml の水を添加後混合物
をよく振盪しながら濃塩酸でpH 値4 に調整する。
水性相に80 ml の新しいトルエンを加えついで
水酸化ナトリウム溶液で振盪させながらpH 値を
10 に調整する。それぞれ50 ml のトルエンで2 回抽
出を行ないそして有機抽出物を一緒にし、これ
を水洗し、硫酸ナトリウム上で乾燥させついで
真空中で濃縮乾固させる。ジイソプロピルエー
テルで磨砕し、生成する結晶を吸引ろ過しついで
乾燥させることにより97~98℃で融解する
150 g の遊離塩基が得られる。

後者からは実施例1 に記載の方法で168~
169℃で融解する145 g の(D,L) - 3 - [

- 63 -

の方法で148~149℃で融解する136 g
の(D,L) - 3 - [4 - (3 - 3°,4° - ジメトキシ
フエネチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキ
シ) - フェニル) - クロトン酸ニトリル塩酸塩
が得られる。

実施例 16a (D,L) - 3 - [2 - メトキシ - 4 - (3 - 3°,4° - ジメトキシフエネチルアミ
ノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) -
フェニル) - クロトン酸ニトリル塩酸
塩

実施例 16 に記載のように7 ml のエタノール
中における67 g の(D,L) - 3 - [2 - メトキ
シ - 4 - (2,3 - オキシド - プロポキシ) - フェ
ニル) - クロトン酸ニトリルを7.0 g のホモ
ベラトリルアミンと共に1 時間逆流下で煮沸し
そして反応させる。

131~132℃で融解する収量66 g の〔

- 64 -

4 - (3 - 2°,6° - ジメチルピペリジノ - 2 - ヒ
ドロキシ - プロポキシ) - フェニル) - クロト
ン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 16 (D,L) - 3 - [4 - (3 - 3°,4° - ジメ
トキシフエネチルアミノ - 2 - ヒドロキシ
- プロポキシ) - フェニル) - クロトン
酸ニトリル塩酸塩

100 ml のエタノール中における150 g の
ホモベラトリルアミンの溶液中で17.5 g の〔
D,L) - 3 - [4 - (2,3 - オキシド - プロポキ
シ) - フェニル) - クロトン酸ニトリルを5 時間
逆流下で煮沸加熱する。通常の後処理 (実施例
1 参照) 後遊離の粗塩基をエタノール/ジイソ
プロピルエーテルおよび再びエタノールから再
結晶させる。

141.5~142℃で融解する161 g の遊
離塩基が得られる。後者からは実施例1 と同様

- 64 -

(D,L) - 3 - [2 - メトキシ - 4 - (3 - 3°,4° -
ジメトキシフエネチルアミノ - 2 - ヒドロキシ
- プロポキシ) - フェニル) - クロトン酸ニト
リル塩酸塩が得られる。

実施例 16b (D,L) - 3 - [3 - クロロ - 4 - (3
- 3°,4° - ジメトキシフエネチルアミノ
- 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - フェ
ニル) - クロトン酸ニトリル塩酸塩

50 g の(D,L) - 3 - [3 - クロロ - 4 - (2,3 - オキシド - プロポキシ) - フェニル) -
クロトン酸ニトリルを15 ml のエタノールおよ
び5 g のホモベラトリルアミンと共に4 時間逆
流下で煮沸する。ついで50 g のエタノールを
加えそして混合物を濃塩酸で5.5 のpH 値に調整
し、反応混合物を5 l の水中に注ぐ。中性フラ
クションを酢酸エチル/トルエン (2 : 1) で
抽出後水性相を炭酸水素ナトリウムで弱アルカ

- 65 -

性にする。トルエン/酢酸エチル(2:1)で抽出を行ないそして有機相を乾燥させついで回転させる。トルエン/ジイソプロピルエーテルでの品出により117~119℃で融解する51gの遊離塩基が得られる。これは実施例1に記載のようにして塩酸塩に変換される。

146~148℃で融解する収量4.7gの(D,L)-3-(3-クロロ-4-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 160 (D,L)-3-(3-クロロ-4-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

実施例 6 に記載のように15mlのエタノール中における4.5gの(D,L)-3-(3-クロ

-67-

級ブチルアミンと共に3½時間遊流下で煮沸しついで後処理する。

190~191℃で融解する収量6.9gの(D,L)-3-(3-フルオロ-4-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 161 (D,L)-3-(3-フルオロ-4-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

20mlのエタノール中における10gの(D,L)-3-(3-フルオロ-4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルと100gのホモベラトリルアミンを3½時間蒸気浴上で遊流下に加熱する。ついで実施例161のように後処理する。こうして得られ

-68-

ロ-4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルを50mlの第3級ブチルアミンと3時間反応させついで実施例1に記載の方法で後処理する。

188~189℃で融解する収量6.0gの(D,L)-3-(3-クロロ-4-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 162 (D,L)-3-(3-フルオロ-4-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

実施例 1 に記載のように15mlのエタノール中における5.0gの(D,L)-3-(3-フルオロ-4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルを50mlの第3

-68-

級111~112℃で融解する7.9gの遊離塩基は実施例1に記載のように変換されて163~164℃で融解する7.3gの(D,L)-3-(3-フルオロ-4-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩になる。

実施例 163 (D,L)-3-(3-メトキシ-4-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

9.8gの(D,L)-3-(3-メトキシ-4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルを遊流下蒸気浴上で2時間加熱する。

ついで混合物を約50mlのエタノールで希釈

-70-

し、濃塩酸でpH値1に調整しそして反応混合物を5Lの水中に注ぐ。中性成分をトルエン/酢酸エチルで抽出する。水性相を炭酸水素ナトリウムで弱塩基性にし、トルエンで抽出しそして塩基性抽出物を回転により乾燥させそしてトルエン/エーテルついでエタノールから再結晶させる。

115~116℃で融解する収量7.6gの遊離塩基が得られる。これは通常の方法(実施例1を参照されたい)で塩酸塩に変換されそしてこの塩酸塩をエタノール/エーテルおよびエタノールから再結晶させる。

110~112℃で融解する収量6.4gの〔D,L〕-3-〔3-メトキシ-4-〔3-3°,4°-ジメトキシフェニルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

-71-

ロポキシ)-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩

60mlのエタノール中ピリジル-ビペラジノ8.2gの溶液中で10.75gの〔D,L〕-3-〔4-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリルを3時間還流下で煮沸する。ついで混合物を氷で冷却しそして沈殿した結晶を集めついで乾燥させる。131~132℃で融解する生成した遊離塩基17.1gを通常の方法において259~260℃で融解する15.1gの〔D,L〕-3-〔4-〔3-N-2°-ピリジル-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩に変換する。

実施例18 〔D,L〕-3-〔4-〔3-N-4°-アセチル-フェニル-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-ク

-75-

実施例168 〔D,L〕-3-〔3-メトキシ-4-〔3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩

28mlのエタノールと70mlの第3級ブチルアミンとの混合物中における7.0gの〔D,L〕-3-〔3-メトキシ-4-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリルを1時間還流下で煮沸加熱する。ついで実施例1に記載のように後処理する。

157~158℃で融解する収量7.1gの〔D,L〕-3-〔3-メトキシ-4-〔3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例17 〔D,L〕-3-〔4-〔3-N-2°-ピリジル-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プ

-72-

クロトン酸ニトリル塩酸塩

10.75gの〔D,L〕-3-〔4-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリルを4時間10.2gのピラ-ビペラジノアセトフェノン溶液中還流下で煮沸する。これを冷却し、晶出させ、吸引ろ過しついで乾燥させることにより得られた塩基(20.1g、160~161℃で融解する)を100mlの無水エタノールおよび30mlのジメチルホルムアミド中において濃塩酸でpH値5に調整する。晶出する塩酸塩を集めついで熱いうちにエタノール/水から再結晶させる。

221~222℃で融解する17.7gの〔D,L〕-3-〔4-〔3-N-4°-アセチルフェニル-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

-76-

実施例 19 (D,L)-3-(4-(3-N-2°-メトキシフェニルピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

10.75gの(D,L)-3-(4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルを14.0mlのトリエチルアミンと60mlのエタノールとの混合物中における10.3gのN-(2-メトキシフェニル)-ピペラジンジ塩酸塩の溶液中で5時間還流下で煮沸する。ついで真空中で濃縮乾燥させ、粗塩基をエタノールの添加により晶出させる。これを吸引ろ過し、エタノールおよび水で順次洗浄しさらに乾燥させることにより102~103℃で融解する15.0gの遊離塩基が得られる。ついでこれを通常の方法(実施例1参照)で塩酸塩に変換する。エタノールから2回再結晶させることに

-76-

融解する10.0gの(D,L)-3-(4-(3-N-2°-メチルフェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 21 (D,L)-3-(4-(3-N-3°-メチル-フェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

実施例19に記載のように10.75gの(D,L)-3-(4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルを8.8gのメタ-トリル-ピペラジンと反応させる。

同じ方法で後処理することにより108~109℃で融解する16.4gの遊離塩基から151~152℃で融解する14.6gの(D,L)-3-(4-(3-N-3°-メチル-フェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

-77-

より198~199℃で融解する13.3gの(D,L)-3-(4-(3-N-2°-メトキシフェニルピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 20 (D,L)-3-(4-(3-N-2°-メチル-フェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

10.95gの(D,L)-3-(4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルを8.8gのオルト-トリル-ピペラジンの溶液中で3時間還流下で煮沸する。冷却後104~105℃で融解する16.5gの遊離塩基が晶出する。これを実施例1に記載のように塩酸塩に変換する。最後にエタノールから2回再結晶させることにより233~234℃で

-78-

融解する10.0gの(D,L)-3-(4-(3-N-2°-メチル-フェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 22 (D,L)-3-(4-(3-N-メチル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルジ塩酸塩

実施例19に記載のように10.75gの(D,L)-3-(4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルを60mlのエタノール中で5.0gのN-メチルピペラジンと反応させついで実施例1に記載のように後処理しそしてジ塩酸塩に変換する。

217~218℃で融解する11.8gの(D,L)-3-(4-(3-N-メチル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルジ塩酸塩が得られる。

実施例 23 (D,L)-3-(4-(3-N-2°-オキシエチル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

-79-

-プロポキシ)-フエニル]-クロトン

酸ニトリルジ塩酸塩

5.0 g の (D,L)-3-(4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フエニル)-クロトン酸ニトリルを 50 ml のエタノール中における 3.5 g のヒドロキシエチル-ピペラジンの溶液において 2 時間還流下で煮沸する。真空中で蒸発乾燥させた後トルエンからの晶出を行なう。101~102℃で融解する生成した遊離塩基 5.7 g は実施例 1 に記載のように 204~205℃で融解する 6.7 g の (D,L)-3-(4-(3-N-2'-オキシエチル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フエニル)-クロトン酸ニトリルジ塩酸塩に変換される。

実施例 24 (D,L)-3-[4-(3-7[°],5[°]-ジメチル-5[°]-ヒドロキシ-ヘキシルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フエニル]

-79-

(D,L)-3-(4-(3-7[°],5[°]-ジメチル-5[°]-ヒドロキシ-ヘキシルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フエニル)-クロトン酸ニトリルしゅう酸塩が得られる。

実施例 25 (D,L)-3-[2-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フエニル]-アクリル酸ニトリル塩酸塩

80 ml の無水エタノール中 15 ml の第3級ブチルアミンの溶液において 7.0 g の (D,L)-3-(2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フエニル)-アクリル酸ニトリルを 1 時間還流下で煮沸する。実施例 1 に記載の方法で後処理および塩酸塩への変換を行なう。155℃で融解する 5.3 g の (D,L)-3-(2-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フエニル)-アクリル酸ニトリル塩酸塩が得

-81-

-クロトン酸ニトリルしゅう酸塩

8.5 g の (D,L)-3-(4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フエニル)-クロトン酸ニトリルを 50 ml のエタノール中における 1.6 g の水酸化ナトリウムと 7.2 g のヘプタミノール塩酸塩との溶液中で 2 時間還流下において煮沸する。ついで混合物を真空中で濃縮し、蒸留残留物を 85 ml の水中に入れそして塩酸で pH 値 7 に調整する。それぞれ 2 回トルエンおよび酢酸エチルで洗浄しついで水性相を水酸化ナトリウム溶液で pH 値 10 のアルカリ性にする。ついで酢酸エチル/トルエン (1:1) で抽出し、有機抽出物を乾燥させそして真空中で蒸発乾燥させる。粗塩基をエタノール中に入れ、混合物をエタノール中におけるしゅう酸の濃溶液で pH 値 4 に調整する。これを吸引ろ過しついで乾燥させることにより 155℃で融解する 7.7 g の (

-80-

られる。

実施例 26 (D,L)-3-[2-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フエニル]-アクリル酸第3級ブチルエステル塩酸塩

30.0 g の (D,L)-3-(2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フエニル)-アクリル酸第3級ブチルエステルを 30 ml の第3級ブチルアミンと 150 ml のエタノールとの混合物中において 3 時間還流下で煮沸する。通常の方法 (実施例 1 参照) で後処理した後粗塩酸塩を水に溶解し、その水性溶液をトルエンで 2 回抽出しそしてこの水性相に塩化ナトリウムの濃水溶液を加える。このようにして (D,L)-3-(2-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フエニル)-アクリル酸第3級ブチルエステル塩酸塩が晶出する。生成物を吸

-82-

引戸通し、真空中で乾燥させついで再びイソプロパノールから2回再結晶させる。186~187℃で融解する15.8gの〔D,L〕-3-〔2-〔3-第3級ブタールアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル酸第3級ブタールエステル塩酸塩が得られる。

実施例 27 〔D,L〕-3-〔2-〔3-3°,4°-ジメトキシ-フェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル酸第3級ブタールエステル塩酸塩

60 mlのエタノール中における20.0gのホモペラトリルアミンの溶液中で50.0gの〔D,L〕-3-〔2-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル酸第3級ブタールエステルを2時間還流下で煮沸加熱する。通常の方法（実施例1参照）で後処理した後167~168℃で融解する15.9gの〔D,L〕-3-〔2-〔3-

-85-

酸第3級ブタールエステルジ塩酸塩が得られる。

実施例 29 〔D,L〕-3-〔2-〔3-N-フェニルピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル酸第3級ブタールエステル塩酸塩

11.0gの〔D,L〕-3-〔2-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル酸第3級ブタールエステルを6.5gのフェニルピペラジンと50 mlのエタノールとの混合物中で1時間還流下で煮沸しついで実施例1に記載のように後処理を行なう。この場合塩酸塩は最終的にエタノールから2回再結晶させる。200~201℃（分解）で融解する6.2gの〔D,L〕-3-〔2-〔3-N-フェニルピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル酸第3級ブタールエステル塩酸塩が得られる。

実施例 30 〔D,L〕-3-〔4-〔3-第3級ブタール

-3°,4°-ジメトキシ-フェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル酸第3級ブタールエステル塩酸塩が得られる。
実施例 28 〔D,L〕-3-〔2-〔3-N-2°-オキシエチル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル酸第3級ブタールエステルジ塩酸塩

5.5gのN-ヒドロキシエチル-ピペラジンと60 mlのエタノールとの混合物中で11.0gの〔D,L〕-3-〔2-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル酸第3級ブタールエステルを2時間還流下で煮沸する。ついで実施例14のように後処理を行なうが、この場合pH値は4の代りに3である。168℃（分解）で融解する6.4gの〔D,L〕-3-〔2-〔3-N-2°-オキシエチル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル

-86-

アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル酸第3級ブタールエステル塩酸塩

15.0gの〔D,L〕-3-〔4-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル酸第3級ブタールエステルを2.5 mlの第3級ブタールアミンと100 mlのエタノール（98%強度）との混合物中で2時間還流下で煮沸する。ついで混合物を真空中で濃縮乾燥させ、蒸留残留物を（真空中）トルエンで2回蒸発させそして最後にジイソプロピルエーテルで晶出させる。107~108℃で融解する16.7gの遊離塩基が得られる。これから実施例28に記載のようにして192~193℃（分解）で融解する12.3gの〔D,L〕-3-〔4-〔3-第3級ブタールアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フェニル〕-アクリル酸第3級ブタールエステル塩酸塩

-86-

-85-

が得られる。

実施例 31 (D,L) - 3 - (4 - (3 - 3°, 4° - ジメ
トキシフエネチルアミノ - 2 - ヒドロキ
シ - プロポキシ) - フェニル) - アクリ
ル酸第 3 級ブチルエステル塩酸塩

15.0g の (D,L) - 3 - (4 - (2,3 - オキ
シドプロポキシ) - フェニル) - アクリル酸第
3 級ブチルエステルを 10.5g のホモペラトリ
ルアミンの溶液中で 8 時間還流下において煮沸
する。通常の方法で後処理し、粗塩酸塩を 6 L
の水中に溶解し、トルエンで数回抽出しついで
水性相を水酸化ナトリウム溶液で pH 値 9 に調整
する。ついで混合物をトルエンおよび酢酸エチ
ルで抽出する。有機抽出物を一緒にし、これを
真空中で蒸発乾固させついでジイソプロピルエ
ーテルで品出させる。100~101℃で融解
する遊離塩基 6.95g が得られる。これから実

-87-

り品出させる。92~93℃で融解する 6.4g
の遊離塩基が得られる。これから実施例 1 に記
載のようにして 171~172℃で融解する 55
g の (D,L) - 3 - フェニル - 3 - (2 - (3 -
第 3 級ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポ
キシ) - フェニル) - アクリル酸ニトリル塩酸
塩が得られる。

実施例 33 (D,L) - 3 - フェニル - 3 - (2 - (3 -
3°, 4° - ジメトキシフエネチルアミノ -
2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - フェニ
ル) - アクリル酸ニトリル半しゅう酸塩

5.4g の (D,L) - 3 - フェニル - 3 - (2 -
(2,3 - オキシドプロポキシ) - フェニル) -
アクリル酸ニトリルを 50 ml のエタノール中に
おける 8.7g のホモペラトリルアミンの溶液中
において 3 時間還流下で煮沸する。ついで実施
例 30 に記載のように後処理を実施する。ついで

-88-

実施例 1 に記載のようにして 176~177℃で
融解する 7.4g の (D,L) - 3 - (4 - (3 - 3°,
4° - ジメトキシフエネチルアミノ - 2 - ヒドロ
キシ - プロポキシ) - フェニル) - アクリル酸
第 3 級ブチルエステル塩酸塩が得られ、これを
最終的にはエタノールから 2 回再結晶させる。

実施例 32 (D,L) - 3 - フェニル - 3 - (2 - (3 -
第 3 級ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシ
- プロポキシ) - フェニル) - アクリル
酸ニトリル塩酸塩

5.4g の (D,L) - 3 - フェニル - 3 - (2 -
(2,3 - オキシドプロポキシ) - フェニル) -
アクリル酸ニトリルを 15 ml の第 3 級ブチルア
ミンとの混合物状態で 2 時間還流下で煮沸する。
ついで混合物を真空中で蒸発乾固させそして真
空中トルエンで 2 回蒸発させる。蒸留残留物を
トルエン/石油エーテルで浸漬させることによ

-88-

でこの油状遊離塩基を実施例 23 に記載のよう
にしてしゅう酸塩に変換するが、しかしこの場
合それはしゅう酸の添加により pH 値 6.5 に調整
される。再び粗半しゅう酸塩をエタノールから
2 回再結晶させそして 172~173℃で融解
する 4.1g の (D,L) - 3 - フェニル - 3 - (2 -
(3 - 3°, 4° - ジメトキシフエネチルアミノ -
2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - フェニル) -
アクリル酸ニトリル半しゅう酸塩が得られる。

実施例 34 (D,L) - 3 - フェニル - 3 - (2 - (3 -
N - フェニルピペラジノ - 2 - ヒドロ
キシ - プロポキシ) - フェニル) - ア
クリル酸ニトリル塩酸塩

6.0g の (D,L) - 3 - フェニル - 3 - (2 -
(2,3 - オキシドプロポキシ) - フェニル) -
アクリル酸ニトリルを 50 ml のエタノール中に
おける 8.5g のフェニル - ピペラジンの溶液中

-89-

において2時間還流下で煮沸する。ついで実施例1に記載のように後処理および塩酸塩への交換を行なう。さらに精製するには実施例30に記載のように操作する。遊離塩基はトルエン/ジイソプロピルエーテルでの晶出により精製された。102~103℃で融解する4.1gが得られる。再びこの遊離塩基を実施例1に記載のようにして塩酸塩に交換する。二重融点85℃/184℃を有する4.4gが得られる。

実施例35 (D,L)-3-フェニル-3-[4-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリル塩酸塩

10.0gの(D,L)-3-フェニル-3-[4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルを20mlの第3級ブチルアミンと50mlのエタノールとの混合物中にお

-91-

10.0gの(D,L)-3-フェニル-3-[4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルを65mlのホモペラトリルアミンと50mlのエタノールとの混合物中において2時間還流下で煮沸する。ついで実施例30に記載のように後処理を行なう。ついで油状の遊離塩基を実施例23に記載のようにしゅう酸塩に交換する。124~125℃で融解する4.9gの(D,L)-3-フェニル-3-[4-(3-5°,4°-ジメトキシ-フェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルしゅう酸塩が得られる。

実施例37 (D,L)-3-フェニル-3-[4-(3-N-フェニルピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルジ塩酸塩

10.0gの(D,L)-3-フェニル-3-[4-

-93-

いて2時間還流下で煮沸加熱する。ついで実施例1に記載のように後処理および塩酸塩への交換を実施する。粗塩酸塩を最後にエタノールから再び2回再結晶させる。233~234℃で融解する4.6gの(D,L)-3-フェニル-3-[4-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリル塩酸塩が得られる。第2の再結晶からのエタノール性母液を真空中で乾燥乾固させついで実施例30と同様にして遊離塩基に交換する。粗塩基をジイソプロピルエーテルで磨砕することにより晶出後に112~114℃で融解する1.1gの遊離塩基が得られる。

実施例36 (D,L)-3-フェニル-3-[4-(3-3°,4°-ジメトキシ-フェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルしゅう酸塩

-92-

(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルを50mlのエタノール中における5.9gのフェニル-ピペラジンの溶液中において2時間還流下で煮沸する。実施例1と同様にして後処理することにより189~190℃で融解する6.8gの(D,L)-3-フェニル-3-[4-(3-N-フェニルピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルジ塩酸塩が得られる。

実施例38 (D,L)-3-フェニル-3-[4-(3-N-[2-ヒドロキシエチル]-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルジ塩酸塩

実施例36と同様にして10.0gの(D,L)-3-[4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルを4.7gのN

-94-

-ヒドロキシエチルピペラジンと50mlのエタノール中において反応させついで後処理する。164~165℃で融解する98gの(D,L)-3-フェニル-3-[4-(3-N-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸エトリルジ塩酸塩が得られる。

実施例39 (D,L)-3-[4-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル塩酸塩

6gの(D,L)-3-[4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステルを60mlの無水エタノール中における4.7gのホモペラトリルアミンの溶液中で2時間還流下で煮沸し、ついで実施例1に記載のように後処理する。162℃で融解する6.2g

-93-

の塩酸塩の再結晶にはエーテルが使用される。110℃で融解する1.2gの(D,L)-3-[4-(3-(1,5-ジメチル-5-ヒドロキシ)-ヘキシルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル塩酸塩が得られる。

実施例40 (D,L)-3-[4-(3-N-2°-メトキシフェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸メチルエステル

15.0gの(D,L)-3-[4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸メチルエステルを50mlのエタノールおよび10gの2-メトキシ-フェニルピペラジン中において蒸気浴上で1時間加熱する。ついで実施例1に記載のように後処理を行なう。183~184℃で融解する6.2gの(D,L)-3-[4-(3

-97-

の(D,L)-3-[4-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル塩酸塩が得られる。

実施例40 (D,L)-3-[4-(3-1,5-ジメチル-5-ヒドロキシ)-ヘキシルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル塩酸塩

5.5gの(D,L)-3-[4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステルを70mlの無水エタノール中における4.6gの6-アミノ-2-メチル-2-ヘプタノール塩酸塩(ヘプタミノール塩酸塩)および1.02gの水酸化ナトリウムの溶液中で4時間還流下で煮沸する。ついで実施例1に記載のように後処理を行なう。遊離塩基の再結晶および

-96-

-N-2°-メトキシフェニルピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸メチルエステルが得られる。

実施例41 (D,L)-3-[4-(3-N-2°-メトキシフェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステルジ塩酸塩

4.5gの(D,L)-3-[4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステルを60mlの無水エタノール中における4.0gのN-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジンの溶液中で3時間還流下において煮沸する。通常の後処理(実施例39参照)により204℃で融解する6.05gの(D,L)-3-[4-(3-N-2°-メトキシフェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステルジ塩酸塩

-98-

が得られる。

実施例 42 (D,L)-3-(2-(3-3°,4°-ジメト
キシ-フェネチルアミノ-2-ヒドロキ
シ-プロポキシ)-フェニル)-アクリ
ル酸エチルエステル塩酸塩

10.0gの(D,L)-3-(2-(2,3-オキ
シド-プロポキシ)-フェニル)-アクリル酸
エチルエステルを60mlのエタノール中におけ
る7.3gのホモペラトリルアミンの溶液中で4
時間還流下において煮沸する。ついで混合物を
真空中で濃縮乾固させる。ヘキサンでの浸漬に
より油状の蒸留残留物を晶出させる。戸過および乾
燥の後に80~82℃で融解する9.8gの
遊離塩基が得られる。これから実施例1に記載
のようにして塩酸塩が製造され、これを再びエ
タノール/水ついで最後にイソプロパノールか
ら再結晶させる。161~162℃で融解する

-99-

D,L)-3-(2-(3-N-フェニルピペラジ
ノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)
-アクリル酸エチルエステル塩酸塩が得られる。
実施例 44 (D,L)-3-(2-(3-第3級ブチル
アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)
-フェニル)-アクリル酸エチルエス
テル塩酸塩

10.0gの(D,L)-3-(2-(2,3-オキ
シド-プロポキシ)-フェニル)-アクリル酸
エチルエステルを4.25mlの第3級ブチルアミ
ンと60mlのエタノールとの混合物中で5時間
煮沸する。ついで実施例1に記載のように後
処理を行ないついで通常の方法でエタノール/
塩酸から沈殿させそしてトルエンで蒸発させて
得られた粗塩酸塩をエタノール/ジイソプロピ
ルエーテルから再結晶させる。ついで実施例30
に記載のように塩酸塩を遊離塩基により再び精

-101-

8.1gの(D,L)-3-(2-(3-3°,4°-ジメト
キシ-フェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-ブ
ロポキシ)-フェニル)-アクリル酸エチルエ
ステル塩酸塩が得られる。

実施例 43 (D,L)-3-(2-(3-N-フェニル
ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキ
シ)-フェニル)-アクリル酸エチル
エステル塩酸塩

10.0gの(D,L)-3-(2-(2,3-オキ
シド-プロポキシ)-フェニル)-アクリル酸
エチルエステルを60mlのエタノール中におけ
る6.54gのN-フェニル-ピペラジンの溶液
中で4時間煮沸する。ついで実施例1に記載
のように後処理および塩酸塩への変換を行なう。
こうして得られた塩酸塩を最後に再びイソプロ
パノールついでエタノール/水から再結晶させ
る。186~187℃で融解する10.2gの(

-100-

製する。この場合水酸化ナトリウム溶液の添加
による約100mlの水中における塩酸塩の懸濁
液で十分である。イソプロパノールからの再結
晶により133~134℃で融解する5.8gの
(D,L)-3-(2-(3-第3級ブチルアミノ
-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)
-アクリル酸エチルエステル塩酸塩が得られる。

実施例 45 (D,L)-3-(4-(3-第3級ブチル
アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)
-フェニル)-3-エチル-アクリル酸
ニトリル塩酸塩

10.0gの(D,L)-3-(4-(2,3-オキ
シド-プロポキシ)-フェニル)-3-エチル
-アクリル酸ニトリルを15mlの第3級ブチル
アミンと50mlのエタノールとの混合物中で2
時間還流下で煮沸する。ついで実施例1に記載
のように後処理を行なう。最初に得られた粗遊

-102-

遊離塩基をトルエン/ヘキサンから再結晶させる。
73~75℃で融解することにより得られた生成物7.0gを実施例1に記載のように塩酸塩に変換する。170~171℃で融解する3.4gの[D,L]-3-[4-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-3-エチル-アクリル酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例46 [D,L]-3-[4-(3-3°,4°-ジメトキシ-フェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-3-エチル-アクリル酸ニトリル塩酸塩

15.0gの[D,L]-3-[4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-3-エチル-アクリル酸ニトリルを100mlのエタノール中における12.0gのホモペラトリルアミンの溶液中で2時間煮沸し、ついで実施例30に記

-103-

応混合物を5℃に冷却し、そして遊離塩基を晶出させる。110~115℃で融解する8.2gの遊離塩基が得られ、これから4.19mlの10N塩酸を用い、実施例1に記載のようにして202~204℃で融解する8.1gの[D,L]-3-[4-(3-N-フェニル-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-3-エチル-アクリル酸ニトリルジ塩酸塩が得られる。

実施例48 [D,L]-3-[4-(3-N-(2-ヒドロキシエチル)-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-3-エチル-アクリル酸ニトリルジ塩酸塩

6.0gのN-ヒドロキシエチル-ビペラジンの溶液中における10.0gの[D,L]-3-[4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]

酸のように後処理を行なう。最初に103~104℃で融解する10.3gの遊離塩基が得られる。これから実施例1に記載のようにして120~121℃で融解する7.5gの[D,L]-3-[4-(3-3°,4°-ジメトキシ-フェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-3-エチル-アクリル酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例47 [D,L]-3-[4-(3-N-フェニル-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-3-エチル-アクリル酸ニトリルジ塩酸塩

10.0gの[D,L]-3-[4-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-3-エチル-アクリル酸ニトリルを50mlのエタノール中における11.0gのフェニルビペラジンの溶液中で2時間還流下において煮沸する。ついで反

-104-

-3-エチルアクリル酸ニトリルを実施例の45または30におけるように(20mlの水)反応させついで後処理する。最初に80~81℃で融解する6.4gの遊離塩基が得られ、これから3.57mlの10N塩酸を用いて181~182℃で融解する7.2gの[D,L]-3-[4-(3-N-(2-ヒドロキシエチル)-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-3-エチル-アクリル酸ニトリルジ塩酸塩が得られる。

実施例49 [D,L]-3-[2-(3-3°,4°-ジメトキシ-フェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-3-エチル-アクリル酸メチルエステル塩酸塩

8gの[D,L]-3-[2-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-3-エチル-アクリル酸メチルエステル塩酸塩を80mlの無水エ

メノール中における5.7gのホモベラトリルアミンの溶液中で3時間室温に於いて煮沸する。ついで実施例45に記載のように後処理を行なう。4.3gの〔D,L〕-3-〔2-〔3-3°,4°-ジメトキシ-フエネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フエニル〕-3-エチル-アクリル酸メチルエステル塩酸塩が得られる。遊離塩基は2920 cm^{-1} 、1710 cm^{-1} 、1630 cm^{-1} 、1585 cm^{-1} 、1505 cm^{-1} 、1437 cm^{-1} 、1225 cm^{-1} 、1145 cm^{-1} 、1015 cm^{-1} 、798 cm^{-1} 、および748 cm^{-1} における特徴あるIR吸収を示す。

実施例50 〔D,L〕-3-〔2-〔3-N-2°-メトキシ-フエニル-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フエニル〕-3-エチル-アクリル酸メチルエステルジ塩酸塩

実施例41に記載のようにして8gの〔D,L〕-

-107-

と50mlのエタノールとの混合物中において20~25℃で16時間撹拌する。ついで実施例1に記載のように後処理を行なう。塩酸塩はこの場合イソプロパノール/エーテルから2回再結晶される。118~119℃で融解する5.4gの〔D,L〕-3-〔2-〔3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フエニル〕-クロトン酸エチルエステル塩酸塩が得られる。

実施例52 〔D,L〕-3-〔2-〔3-3°,4°-ジメトキシ-フエネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フエニル〕-クロトン酸エチルエステルしゅう酸塩

12.0gの〔D,L〕-3-〔2-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フエニル〕-クロトン酸エチルエステルを100mlのエタノール中における7.2gのホモベラトリルアミンの溶液中で20~25℃において16時間撹拌しついで実

-109-

3-〔2-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フエニル〕-3-エチル-アクリル酸メチルエステルを80mlの無水エタノール中における4.8gのN-〔2-メトキシフエニル〕-ビペラジンの溶液と反応させる。120~122℃で融解する4.4gの〔D,L〕-3-〔2-〔3-N-2°-メトキシフエニル-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フエニル〕-3-エチル-アクリル酸メチルエステルジ塩酸塩が得られる。

実施例51 〔D,L〕-3-〔2-〔3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フエニル〕-クロトン酸エチルエステル塩酸塩

10.5gの〔D,L〕-3-〔2-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フエニル〕-クロトン酸エチルエステルを20mlの第3級ブチルアミン

-108-

施例24に記載のように後処理する。115~117℃(分解)で融解する4.5gの〔D,L〕-3-〔2-〔3-3°,4°-ジメトキシ-フエネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フエニル〕-クロトン酸エチルエステルしゅう酸塩が得られる。

実施例53 〔D,L〕-3-〔2-〔3-N-2°-メトキシ-フエニル-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ〕-フエニル〕-クロトン酸エチルエステルジ塩酸塩

7.9gの〔D,L〕-3-〔2-〔2,3-オキシド-プロポキシ〕-フエニル〕-クロトン酸エチルエステルを100mlのエタノール中における5.8gのN-2-メトキシ-フエニル-ビペラジンの溶液中で48時間室温に於いて撹拌する。ついで粗塩基に対して実施例1に記載のように後処理を行なう。これを少量の酢酸エチル中に

-110-

溶解しついで240gのシリカゲル(シリカゲル60、メルク社製)のカラム上でクロマトグラフィーにかける。最後に酢酸エチルで溶脱させて44gの油状物の形態における精製された塩基を得た。ついでこれは通常の方法(実施例1参照)で134~136℃で融解する29gの(D,L)-3-[2-(3-N-2°-メトキシ-フェニルピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-クロトン酸エチルエステルジ塩酸塩に変換される。

実施例54 (D,L)-3-[3-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリル塩酸塩

15gの(D,L)-3-[3-(3-2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルを40mlの第3級ブチルアミンおよび

-111-

溶媒中で1時間還流下において煮沸する。実施例31と同様にして後処理を行なう(しかしこの場合NaClの代りに4gのソーダ水溶液が使用される)。粗遊離塩基は油状であり、これは実施例1に記載のように210℃(分解)で融解する15.7gの(D,L)-3-[3-(3-N-2°-メトキシフェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルジ塩酸塩に変換される。

実施例56 (D,L)-3-[3-(3-N-[2-ヒドロキシエチル]-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルジ塩酸塩

実施例55に記載のように120gの(D,L)-3-[3-(3-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-アクリル酸ニトリルを50mlのエタノール中において200gのN-2-ヒド

-110-

ロキシ-200mlのエタノールとの混合物中において1時間還流下で煮沸する。通常の後処理により8.3gの非常に吸湿性の(L,L)-3-(3-第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリル塩酸塩が得られる。遊離塩基は3300cm⁻¹、2950cm⁻¹、2208cm⁻¹、1608cm⁻¹(肩部分)、1590cm⁻¹(肩部分)、1570cm⁻¹、1473cm⁻¹、1435cm⁻¹、1372cm⁻¹および715cm⁻¹における特徴のあるIR吸収帯を示す。

実施例55 (D,L)-3-[3-(3-N-2°-メトキシ-フェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルジ塩酸塩

120gの(D,L)-3-[3-(3-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-アクリル酸ニトリルを50mlのエタノール中における115gのN-2-メトキシ-フェニルピペラジンの

-112-

ロキシ-エチルピペラジンと反応させついで後処理する。180~182℃で融解する13.5gの(D,L)-3-[3-(3-N-[2-ヒドロキシエチル]-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリルジ塩酸塩が得られる。

実施例57 (D,L)-3-[3-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-アクリル酸ニトリル塩酸塩

実施例55のように120gの(D,L)-3-[3-(3-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)-アクリル酸ニトリルを50mlのエタノール中で200gのN-2-ヒドロキシエチル-ピペラジンと反応させついで後処理して180~182℃で融解する13.5gの(D,L)-3-[3-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミ

-114-

ノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)
-アクリル酸エチル塩酸塩が得られる。

実施例 58 (D,L)-3-(3-(3-第3級ブチルアミ
ノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フ
エニル)-クロトン酸エチル塩酸塩

実施例 55 に記載のように 15 g の (D,L)-
3-(3-(2,3-オキシド-プロポキシ)-
フェニル)-クロトン酸エチルを 200 ml の
エタノール中で 40 ml の第3級ブチルアミンと
反応させついで後処理する。3320 cm^{-1} 、2960 cm^{-1} 、
2205 cm^{-1} 、1668 cm^{-1} 、1570 cm^{-1} 、1473 cm^{-1} 、1430 cm^{-1} 、
1370 cm^{-1} および 772 cm^{-1} における特徴ある IR 吸
収帯を有する 13.8 g の (D,L)-3-(3-(3-
第3級ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-ブ
ロポキシ)-フェニル)-クロトン酸エチル
塩酸塩が得られる。

実施例 59 (D,L)-3-(3-(3-3°,4°-ジメ
ト

-115-

リル酸エチルエステルジ塩酸塩

40 g の (D,L)-3-(3-(2,3-オキシ
ド-プロポキシ)-フェニル)-アクリル酸エ
チルエステルを 39 g の N-2-メトキシ-フ
エニルビペラジンの溶液中で室温において 48
時間攪拌する。実施例 1 と同様にして後処理す
ることにより 164~165℃で融解する 3.4
g の (D,L)-3-(3-(3-N-2°-メトキ
シフェニルビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロ
ポキシ)-フェニル)-アクリル酸エチルエス
テルジ塩酸塩が得られる。

実施例 61 (D,L)-3-(3-(3-N-(2-ヒ
ドロキシエチル)-ビペラジノ-2-ヒ
ドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-
アクリル酸エチルエステルジ塩酸塩

12.0 g の (D,L)-3-(3-(2,3-オキ
シド-プロポキシ)-フェニル)-アクリル酸

-117-

キシ-フェニルアミノ-2-ヒドロキ
シ-プロポキシ)-フェニル)-アクリ
ル酸エチルエステル塩酸塩

40 g の (D,L)-3-(3-(2,3-オキシ
ド-プロポキシ)-フェニル)-アクリル酸エ
チルエステルを 30 ml のエタノール中における
3.6 g のホモペラトリルアミンの溶液中で室温
において 16 時間攪拌しついで実施例 24 に記
載のように粗塩基に対して後処理を行なう。こ
れを実施例 1 に記載のように反応させて 128
~129℃で融解する 3.6 g の (D,L)-3-(
3-(3-3°,4°-ジメトキシ-フェニルアミ
ノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)
-アクリル酸エチルエステルを得る。

実施例 60 (D,L)-3-(3-(3-N-2°-メ
トキシフェニル-ビペラジノ-2-ヒド
ロキシ-プロポキシ)-フェニル)-ア

-116-

エチルエステルを 60 ml のエタノール中におけ
る N-2-ヒドロキシエチル-ビペラジンの溶
液中で 20~24℃において 48 時間攪拌する。
実施例 59 と同様にして後処理することにより
189~190℃で融解する 2.3 g の (D,L)-
3-(3-(3-N-(2-ヒドロキシエチル)
-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-
フェニル)-アクリル酸エチルエステルジ塩
酸塩が得られる。

実施例 62 (D,L)-3-(フェニル-3-(4-(
3-N-2°-メトキシフェニル-ビペラ
ジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-
フェニル)-アクリル酸メチルエステル
ジ塩酸塩

15.0 g の (D,L)-2-フェニル-3-(4
-(2,3-オキシド-プロポキシ)-フェニル)
-アクリル酸メチルエステルを 150 ml のメ

-118-

ノール中における 2.3 g の N-2-メトキシフエニル-ビペラジンの溶液中で 20~24℃において 16 時間攪拌する。遊離塩基に対して実施例 31 に記載のように後処理を行なう。油状物として得られた精製された塩基は実施例 1 に記載のように塩酸塩に変換される。メタノール/エーテルおよび最後にメタノールから再結晶させることにより 1.68~1.70 g (分解) で融解する 1.38 g の (D,L)-2-フェニル-3-(4-(3-N-2°-メトキシフエニルビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ))-フェニル)-アクリル酸メチルエステル塩酸塩が得られる。

実施例 63 (D,L)-3-フェニル-3-(4-(3-N-(2-ヒドロキシエチル)-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ))-フェニル)-アクリル酸メチルエス

-119-

2,3-オキシド-プロポキシ))-フェニル)-アクリル酸メチルエステルを 8.22 g のホモベラトリルアミンの溶液中で 24 時間室温において攪拌する。pH 値を 6 に調整する以外は実施例 1 と同様にして得られた粗塩酸塩を最初はインプロパノール/ジイソプロピルエーテルそして最後にトルエン/メチレンクロライドから再結晶させる。1.45~1.47℃で融解する 4.1 g の (D,L)-2-フェニル-3-(4-(3-3°,4°-ジメトキシフエネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ))-フェニル)-アクリル酸メチルエステルが得られる。

実施例 65 (D,L)-3-(3-(3-3°,4°-ジメトキシフエネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ))-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

1.5 g の (D,L)-3-(3-(2,3-オキシ

-121-

ルジ塩酸塩

実施例 62 に記載のように 1.50 g の (D,L)-2-フェニル-3-(4-(2,3-オキシド-プロポキシ))-フェニル)-アクリル酸メチルエステルを 150 ml のメタノール中で 6.3 g の N-2-ヒドロキシエチル-ビペラジンと反応させついで後処理する。218~220℃で融解する 1.64 g の (D,L)-2-フェニル-3-(4-(3-N-(2-ヒドロキシエチル)-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ))-フェニル)-アクリル酸メチルエステル塩酸塩が得られる。

実施例 64 (D,L)-3-フェニル-3-(4-(3-3°,4°-ジメトキシフエネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ))-フェニル)-アクリル酸メチルエステル

1.5 g の (D,L)-2-フェニル-3-(4-(

-120-

ド-プロポキシ))-フェニル)-クロトン酸ニトリルを 150 ml のエタノール中における 12.62 g のホモベラトリルアミンの溶液中で 2 1/2 時間遊流下において煮沸しついで実施例 31 に記載のように後処理する。こうして精製された油状の遊離塩基は最後に実施例 1 に記載のようにして 1.35~1.38℃で融解する 6.5 g の純粋な (D,L)-3-(3-(3-3°,4°-ジメトキシフエネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ))-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩に変換される。

実施例 66 (D,L)-3-(3-(3-N-2°-メトキシフエニル-ビペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ))-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

1.5 g の (D,L)-3-(3-(2,3-オキシド-プロポキシ))-フェニル)-クロトン酸ニ

-122-

トリルを150 mlのエタノール中における3.9 gのN-2-メトキシ-フェニルピペラジンの溶液中で1 1/2時間煮沸下において煮沸する。実施例1と同様にして後処理することにより160~162℃で融解する1.71 gの(D,L)-3-(3-(3-N-2'-メトキシフェニル-ピペラジノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩が得られる。

実施例 67 ⑤-3-(4-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩および⑥-3-(4-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル塩酸塩

200 mlのエタノール中における50 gの(D,L)-3-(4-(3-3°,4°-ジメトキシフェ

-123-

23 gの上記左旋性マンドル酸塩、230 mlの水および100 mlのクロロホルムの混合物を急速に攪拌し、これに3.15 mlの濃アンモニア水溶液と30 mlの水との混合物を水で冷却しながら滴加する。有機相を分離し、若干の水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させついで真空中で濃縮乾燥させる。

生成する(-)-3-(4-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルから実施例1に記載の塩酸塩が得られ、これはエタノール/エーテルから再結晶後166~167℃で融解し、 $[\alpha]_D^{20} = -12.8^\circ$ ($c=0.5$, メタノール)の旋光値を有し、最終収量は1.75 g (96%)である。

分解している上記ラセミ体のエタノール性母液を蒸発させることにより⑤-3-(4-(3

-125-

ネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルの母液を150 mlのエタノール中における1.22 gのD-(-)-マンドル酸の溶液と共に混合する。しばらく放置した後分離する結晶を吸引ろ過する。少量のエタノールで洗浄しついで真空中で乾燥させることによりほとんどエタノール中に溶解しない114~116℃で融解する3.28 gの⑤-3-(4-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル-D-9-マンドル酸塩が単離される。 $[\alpha]_D^{20} = -35.4^\circ$ ($c=0.6$, メタノール)。200 mlの熱エタノールから再結晶させることにより118~119℃で融解し、 $[\alpha]_D^{20} = -38.2^\circ$ ($c=0.6$, メタノール)の旋光値を有する2.89 gの純粋なマンドル酸塩が得られる。収率83.5%。

-124-

-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリル-D-(-)-マンドル酸塩が得られ、これはエタノール中で非常に容易に溶解する。これから⑥-3-(4-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル)-クロトン酸ニトリルが前述のようにして製造され得る。トルエン/石油エーテルからの再結晶により132~135℃で融解する2.54 gのエトリルが得られる。これは前述の(-)-対掌体の場合のように右旋性塩酸塩に変換される。エタノール/エーテルからの再結晶により162~164℃で融解し、 $[\alpha]_D^{20} = +2.7^\circ$ ($c=0.6$, メタノール)の旋光値を有するかならずしも完全ではないが光学的に純粋な⑥-3-(4-(3-3°,4°-ジメトキシフェネチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)

-126-

- フェニル)-クロトン酸エトリル塩 255

8 (9 3 8) が得られる。

特許出願人 ヘキスト・ブクナー・エンゲゼルシャフト

代 理 人 弁 理 士 山 下 白

第 1 頁の続き

Int. Cl.

A 61 K 31/34

A 61 K 31/395

C 07 C 121/70

C 07 D 213/36

C 07 D 295/08

C 07 D 317/58

識別記号

ABU

ABS

ABU

ABS

ABU

日本分類

庁内整理番号

16 E 431

7138-44

16 E 431.1

7169-44

16 E 451

7009-44

16 E 452

7009-44

16 E 531

7169-44

30 G 126.11

7432-44

30 G 127.1

7432-44

30 G 127.4

7432-44

30 G 128.1

7432-44

30 G 131.1

7432-44

30 G 133

7432-44

30 H 321.31

5727-44

30 H 321.5

5727-44

16 C 422

7248-43

- 1 2 7 -

日本分類 庁内整理番号

16 C 423.1 7248-43

発 明 者 ウルリツヒ・シュターヒエ

ドイツ連邦共和国ホフハイムア

ムタウヌス・ゴルトグラーベ

ンシュトラーセ20番

同 エルンスト・リンドナー

ドイツ連邦共和国フランクフル

ト/マイン・アムゼールヴェー

ク 8 番